

中国地区饮水砷暴露与地方性砷中毒相关性的 Meta 分析

戴馨 宁浩然 周素华 宋涛 李茜

[摘要] **目的** 探讨中国地区饮水砷暴露与地方性砷中毒的关联程度。**方法** 计算机检索中国知网、万方、维普和中国生物医学文献数据库,查找关于饮水砷暴露与地方性砷中毒发生相关的研究,检索时限为2000年1月1日至2018年3月5日。按照纳入排除标准筛选文献、提取资料并评价纳入研究的质量后,采用RevMan5.3软件进行Meta分析。利用漏斗图和失安全系数法评价发表偏倚,并采用固定效应模型和随机效应模型对资料进行敏感性分析。**结果** 共检出相关文献1 307篇,最终纳入9篇文献,均为横断面研究,砷暴露组纳入27 201人,对照组42 932人。Meta分析结果显示,纳入的9个研究存在异质性,采用随机效应模型进行分析,合并比值比(*OR*)及95%可信区间(*CI*)为3.98(2.33~6.79)。漏斗图不对称,失安全系数为2 166.88,是纳入研究的240.8倍(2 167/9),文献发表偏倚较小。敏感性分析显示,两种模型计算结果相似,合并后的研究结果基本可靠。**结论** 过量饮水砷暴露可能是导致人群地方性砷中毒发生的主要危险因素之一。

[关键词] 砷中毒; 水砷; Meta分析

Association of arsenic exposure through drinking water and endemic arsenicosis in China: A meta-analysis DAI Xin, NING Haoran, ZHOU Suhua, et al. Institute of Chronic Disease Control, Hubei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Wuhan 430079, China.

[Abstract] **Objective** To explore the correlation degree between arsenic exposure through drinking water and endemic arsenicosis in China. **Methods** Such databases as CNKI, WanFang, VIP and CBM were searched to collect the literature on the relationship between arsenic exposure and occurrence of endemic arsenicosis in China. The search period was from January 1, 2000 to March 5, 2018. The studies were screened according to the inclusion and exclusion criteria. After extracting data and assessing the quality of the included studies, meta-analysis was performed using RevMan5.3. Funnel plot and fail-safe method were used to evaluate publication bias, and the sensitivity were analyzed with random and fixed effect models. **Results** Of the 1 307 identified studies, 9 studies of cross-sectional were included. There are 27 201 people in arsenic exposure group, 42 932 people in control group. The meta-analysis showed that 9 studies were inhomogeneous through the heterogeneity test, and the random effect model with combined *OR* (95% *CI*) was 3.98 (2.33~6.79), which suggested that the risk of endemic arsenicosis in the arsenic exposure group was 3.98 times higher than that in control group. Funnel plot was asymmetrical, the fail-safe number was 2 166.88, which was 240.8 (2 167/9) times higher than included literature. Literature publication bias was small, sensitivity analysis revealed that the results of the two models were similar and the combined result was basically reliable. **Conclusions** Excessive arsenic exposure through drinking water could be one of the main risk factors leading to endemic arsenicosis.

[Key words] arseniasis; water arsenic; meta-analysis

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.010.008

作者单位: 430079 湖北武汉, 湖北省疾病预防控制中心慢防所(戴馨、周素华、李茜); 国药集团武汉血液制品有限公司(宁浩然); 湖北省卫生计生委综合监督局(宋涛)

通讯作者: 李茜, Email: daimia9@163.com

地方性砷中毒简称地砷病,是居住在特定地理环境条件下的居民,长期通过饮水、空气或食物摄入过量的无机砷而引起的以皮肤色素脱失或/和过度沉着、掌跖角化及癌变为特征的全身性慢性中毒。致病因子无机砷是国际癌症研究中心确认的人类致癌物,可致皮肤癌、肝癌、肺癌等。我国是受

地砷病危害最严重的国家之一,1983年在新疆奎屯地区首次发现饮水型砷中毒。饮水型砷中毒病因明确,主要是通过长期饮用含高浓度无机砷的地下水所引起^[1]。已有研究显示,皮肤损害的患病率随着饮水砷暴露浓度的升高呈上升趋势^[2,3]。为进一步探讨饮水砷暴露与地方性砷中毒的关联程度,本研究运用Meta分析方法进行了综合分析。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:①检索时间从2000年1月1日至2018年3月5日;②研究设计类型为横断面研究;③研究开展的时间和地点有明确说明;④研究内容为饮水砷暴露与地方性砷中毒的关系;⑤文献数据完整;⑥结局指标均为发生地方性砷中毒,且地方性砷中毒诊断标准一致;⑦资料分析方法正确;⑧研究对象砷暴露组为饮水砷含量超标环境下的居民;对照组为饮水砷含量正常环境下的居民。饮用水砷含量 ≤ 0.05 mg/L为正常;饮用水砷含量 >0.05 mg/L为超标。

1.1.2 排除标准:①砷暴露组存在部分改水或水砷范围部分超标的文献;②重复发表、数据不完整、统计计算有误、所用数据有明显重叠的文献;③存在研究设计缺陷和质量较低的文献。

1.2 文献检索策略 分别以“砷中毒”、“水砷”为检索主题词,检索中国知网数据库、万方、维普和中国生物医学文献数据库等常用医学数据库,并通过文献追溯和人工检索的方法检索文献。

1.3 文献筛选及资料提取 首先,由两名研究人员根据已确定的检索策略,独立阅读每篇文题及摘要,排除不符合纳入标准的文献,并交叉核实,如有分歧的部分,由第三位研究者协助评价或者进行讨

论解决。然后通读可能符合纳入标准的文献全文,根据纳入和排除标准进行讨论,达到共识后,最终确定是否纳入或排除该文献。资料提取内容包括:研究第一作者及发表年份、地区、砷暴露组与对照组的调查人数和患病人数。

1.4 文献质量评价 采用美国卫生保健质量和研究机构(agency for healthcare research and quality, AHRQ)针对横断面研究的质量评价标准进行评价^[4],8分以上为高质量文献(A级);4~7分为中等质量文献(B级),3分及以下为低质量文献(C级)。由两名研究者按照评价标准对文献进行独立质量评价,并就评价结果进行讨论达成共识。

1.5 统计学方法 采用RevMan5.3软件进行统计学分析。以比值比(odd ratio, OR)作为评价效益指标,同时计算其95%可信区间(confidence interval, CI)。采用 I^2 和 Q 检验评估纳入研究间的异质性;若 $I^2 < 50\%$,且 Q 检验的 $P > 0.05$,说明研究之间同质,选择固定效应模型;若 $I^2 \geq 50\%$,且 Q 检验的 $P < 0.05$,说明研究之间存在异质性,选择随机效应模型。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.6 发表偏倚的评估 以各个独立研究的OR值为横坐标,每个样本OR值对数标准误[$Se(\log OR)$]为纵坐标绘制漏斗图,判断是否存在发表偏倚。为避免漏斗图的误导,进一步计算失安全系数。

1.7 敏感性分析 采用不同效应模型分析同一资料来对敏感性进行评价。

2 结果

2.1 纳入文献的基本特征 共检索相关文献1307篇,经逐层筛检,共纳入9篇文献^[5-13],均为横断面研究。文献基本情况见表1。

表1 纳入研究的基本特征

第一作者	发表年份	地区	砷暴露组		对照组		文献质量评价
			调查人数	患病人数	调查人数	患病人数	
赵新华 ^[5]	2005	山西、吉林、宁夏和内蒙古	1 805	1 222	287	34	A
王宏 ^[6]	2012	内蒙古包头	203	5	1 892	23	B
白长义 ^[7]	2009	内蒙古鄂尔多斯	123	23	256	6	A
武俊利 ^[8]	2009	内蒙古呼和浩特	9 102	2 588	2 405	458	B
荆玉兰 ^[9]	2013	山西	4 128	25	21 585	68	B
荆玉兰 ^[10]	2012	山西文水	3 056	81	12 227	142	B
刘建 ^[11]	2012	山西山阴	132	81	177	47	B
李勇 ^[12]	2012	山西大同	33	27	134	59	A
刘晓莉 ^[13]	2008	陕西商洛	8 619	1 886	3 969	211	B

2.2 Meta分析结果见图1

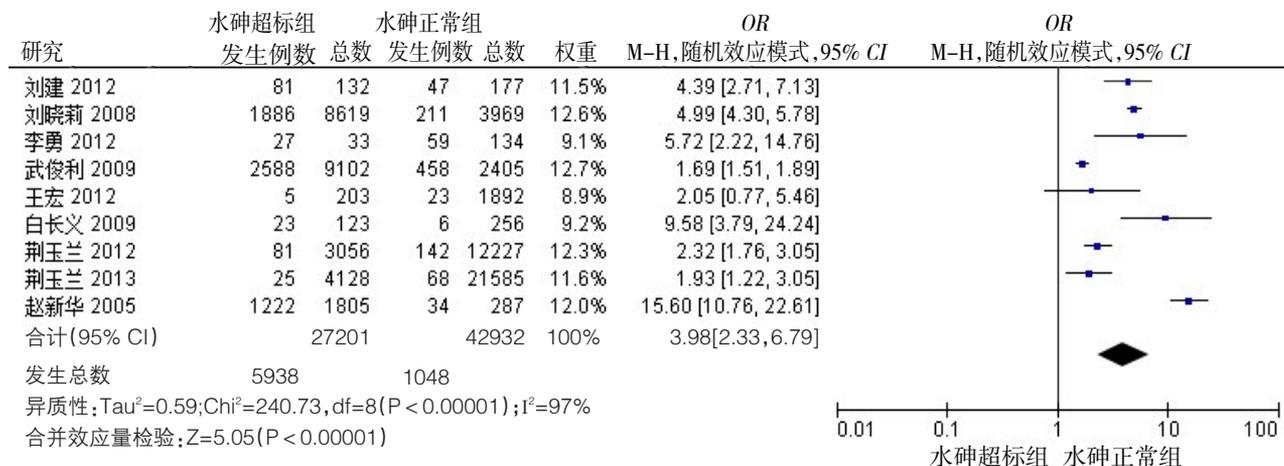


图1 饮水砷暴露与地方性砷中毒相关性的Meta分析

由图1可见,水砷超标环境下人群地方性砷中毒患病率高于水砷正常环境下的人群,砷暴露组发生地方性砷中毒的危险是对照组的3.98倍($OR=3.98$, $95\% CI 2.33\sim 6.79$)。

2.3 发表偏倚的评估

2.3.1 漏斗图见图2

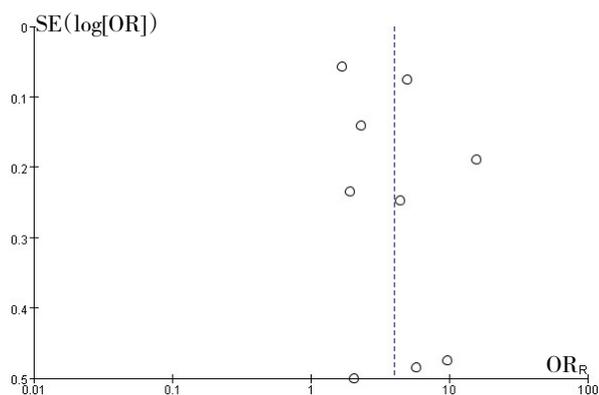


图2 发表偏倚漏斗图

由图2中可见,漏斗图不对称,提示可能存在发表偏倚。漏斗图是判断有无发表偏倚的一种比较简便直观的方法,但只能作为一种主观定性的方法,不能进行定量分析。故进一步采用失安全系数法^[14,15]对发表偏倚进行定量的评估。

2.3.2 失安全系数法 根据公式 $N_{\alpha,0.05} = (\sum Z / 1.64)^2 - k$ 计算得出 N 为 2 166.88,即在 $P=0.05$ 水平,需要新增 2 167 个无统计学意义的研究,是纳入研究的 240.8 倍 (2 167/9),使得合并效应无统计学意义,即结果出现根本改变。说明发表偏倚的影响程度较小,结论较为可靠。

2.4 敏感性分析 分别采用固定效应模型和随机

效应模型对资料进行分析,合并 OR 值及 $95\% CI$ 分别为 $3.00(2.77 \sim 3.24)$ 和 $3.98(2.33 \sim 6.79)$ 。两种模型计算结果相近,表明本研究的合并结果基本可靠。

3 讨论

砷是自然界存在的类金属元素,是一种严重危害人类健康的环境毒物。皮肤是砷作用的靶器官,对砷中毒比较敏感^[16]。人群长期饮用高砷水致皮肤病变是饮水型砷中毒的特征表现,砷在皮肤组织蓄积,引起中毒症状的发生^[17]。饮水型砷中毒的特征性皮肤病变一般好发于四肢末梢皮肤部位(手掌和足底),典型病例可出现如色素沉着、过度角化、角化不全、色素脱失、溃烂及渗出、疣状增生及米氏线(Mees' lines)等症状,严重者可导致皮肤癌^[18]。皮肤病变是地方性砷中毒最常见的危害之一,因为皮肤病变的特异性,所以作为诊断地方性砷中毒的主要指标。目前有许多关于饮水砷暴露与地砷病的研究,但由于样本量、年龄、地域的不同,各个研究结果并不一致。本研究采用Meta分析对纳入的9个研究目的和类型相同的文献进行综合分析,获得相对样本含量较大的研究结果,降低单个研究样本含量较小、随机误差较大对研究结果造成的影响,计算总体效应估计值[OR 及 $95\% CI$ 为 $3.98(2.33\sim 6.79)$],较为客观地比较了饮水砷含量超标和正常环境下人群的地方性砷中毒患病率,提示水砷暴露组人群发生地方性砷中毒的危险是对照组的3.98倍。Meta分析结果显示漏斗图不对称,提示可能存在发表偏倚,这可能是由于有统计学意义的研究结果比无统计学意义的研究更容易投稿和被发表。

为了降低饮水砷的健康效应,世界各国都趋于制定更加严格的饮水砷标准。世界卫生组织(WHO)、美国、欧盟等将饮水砷浓度的推荐值由0.05降至0.01 mg/L。我国也于2007年7月1日实施了新的水质标准,城镇生活饮用水中允许砷存在的上限从0.05调整为0.01 mg/L,但对农村小型集中和分散式供水中砷的标准依然采用0.05 mg/L(GB 5749-2006)^[1]。关于地方性砷中毒的流行病学调查研究发现,在同一暴露水平下,病情表现差异很大。例如,在青海、四川、安徽等省份,存在饮水砷含量高,超过国家标准6倍以上,安徽超过20多倍,而没有发生地砷病流行或者只是病情轻微的现象^[19]。赵新华等^[5]和武俊利等^[8]研究结果分别显示,当饮用水砷浓度范围为0.05~0.10 mg/L时,山西、吉林、宁夏和内蒙古4省人群地砷病患病率为69.61%,而呼和浩特土默特左旗人群地砷病患病率仅为23.87%。这种现象产生的原因可能与砷的价态、形态、砷摄入量、砷暴露时间、个体敏感性等因素有关^[20]。地方性砷中毒的发生是一个较长期的过程,是多个因素共同作用的结果,影响地方性砷中毒发病的危险因素仍需进一步的深入研究。

本研究的局限性:首先,本研究检索了国内权威的中文数据库,但由于没有检索国外的相关研究,仅展现了中国地区饮水砷含量与地砷病相关性的研究情况;其次,由于纳入研究均为横断面调查且均属于观察性研究,可能会对该研究结果产生一定的影响。

参考文献

- 孙殿军.地方病学[M].北京:人民卫生出版社,2011:128-129.
- 刘建,王三祥,王正辉,等.水砷暴露水平与皮肤病变关系的病例对照研究[J].苏州大学学报(医学版),2012,32(4):450-453,470.
- 郭志伟.内蒙古砷暴露与健康效应关系的研究[D].内蒙古:内蒙古医学院,2011.
- 曾宪涛,刘慧,陈曦,等.Meta分析系列之四:观察性研究的质量评价工具[J].中国循证心血管医学杂志,2012,4(4):297-299.
- 赵新华,沈雁峰,孙殿军,等.中国饮水型砷中毒重病区病情调查报告[J].中国地方病学杂志,2005,24(6):639-642.
- 王宏,岳军,解英波.2010年内蒙古包头市土右旗饮水型地方性砷中毒病情监测结果分析[J].中国地方病学杂志,2012,31(5):576-578.
- 白长义,严文亮,温瑞芳.鄂尔多斯市2009年饮水型地方性砷中毒调查报告[J].内蒙古医学杂志,2009,41(7):42-43.
- 武俊利,哈斯格日乐,张和平,等.呼和浩特土默特左旗2004-2006年地方性砷中毒流行病学调查[J].医学动物防制,2009,25(2):116-117.
- 荆玉兰,王正辉,王娟娟,等.2010年山西省地方性砷中毒调查分析[J].疾病预防控制通报,2013,28(4):6-7,33.
- 荆玉兰,王正辉,吴赵明,等.山西省文水县饮水型地方性砷中毒调查报告[J].疾病预防控制通报,2012,27(1):17-19.
- 刘建,王三祥,王正辉,等.山西省饮水型慢性砷中毒病区环境介质中砷暴露水平调查[J].中国地方病学杂志,2012,31(1):64-67.
- 李勇.改水对慢性砷中毒影响的研究[D].山西:山西医科大学,2012.
- 刘晓莉,白广禄,范中学,等.商洛市高砷饮水区地方性砷中毒流行病学调查[J].环境与健康杂志,2008,25(10):895-897.
- Matthias E, George DS, Martin S, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. Br Med J, 1993, 3(15):629-634.
- Duval S, Richard T. Practical estimates of the effect of publication bias in meta-analysis[J]. Australas Epidemiol, 1998, 5(1):14-17.
- 和芳,甘虚,王小云.慢性砷中毒患者尿砷含量与皮肤改变的相关性研究[J].实用医院临床杂志,2013,10(5):97-98.
- 安建博,牛永权,赵桂鹏,等.饮水型砷中毒地区水三价砷含量与皮肤病变的相关性分析[J].中国皮肤性病杂志,2014,28(10):1004-1006.
- 考希宾,高艳,王治伦.慢性砷中毒:一个全球性健康问题——关于一例多发性原发性癌病例的报道[J].国外医学(医学地理分册),2007,28(4):186-187.
- 孙殿军.应进一步加强我国地方性砷中毒现场流行病学研究[J].中国地方病学杂志,2006,25(1):1-2.
- 李秉政,王正辉,乔小艳,等.饮水砷暴露地区居民砷中毒病情调查[J].中国地方病防治杂志,2007,22(1):55-56.

(收稿日期 2019-04-30)

(本文编辑 蔡华波)